

Imagerie quantitative du foie dans l'hépatopathie stéatosique non alcoolique

Quantitative hepatic imaging in patients with non-alcoholic fatty liver disease

Bernard E. Van Beers^{1,2}
Philippe Garteiser¹
Sabrina Doblás¹
Gwenaël Pagé¹
Valérie Vilgrain^{1,2}

¹ Université Paris Diderot, UMR 1149 Inserm, Laboratoire des biomarqueurs en imagerie, centre de recherche sur l'inflammation

² Hôpital Beaujon, AP-HP, Service de radiologie, 100 boulevard du général Leclerc, 92110 Clichy

@ Correspondance : B.E. Van Beers
bernard.van-beers@inserm.fr

Introduction

L'hépatopathie stéatosique non alcoolique, qui est actuellement la maladie hépatique chronique la plus fréquente, recouvre un spectre histologique comprenant : 1) la stéatose simple, 2) la stéatohépatite (NASH, *Non Alcoholic SteatoHepatitis*) et 3) la NASH avec fibrose septale (F3) ou cirrhose (F4). Bien que ce spectre soit un continuum, on distingue habituellement ces trois stades pour des raisons de pronostic. En effet, il a été montré que les facteurs histologiques les plus fréquemment associés à la mortalité générale et cardiovasculaire dans l'hépatopathie stéatosique non alcoolique étaient la fibrose avancée (F3, F4) et la NASH [1].

L'analyse histologique de la biopsie hépatique est l'examen de référence pour établir le diagnostic, le pronostic et la réponse au traitement dans l'hépatopathie stéatosique non-alcoolique. La présence de vacuoles de graisse dans plus de 5 % des hépatocytes définit la stéatose. Le diagnostic de NASH nécessite la présence d'une stéatose, d'une inflammation lobulaire et d'une ballonnisation des hépatocytes [2]. Cette ballonnisation ou gonflement des hépatocytes avec clarification de leur cytoplasme témoigne d'une souffrance cellulaire sous la forme d'une atteinte des filaments intermédiaires de kératine.

Une fibrose peut être présente ou absente dans la NASH. La fibrose est périsinusoidale centrale ou péripor-

tale au stade F1. Elle est périsinusoidale et périportale au stade F2 et septale au stade F3. Enfin, F4 définit le stade de cirrhose. À noter que la présence de stéatose et d'une faible inflammation sans ballonnisation hépatocytaire ne constitue pas une stéatohépatite de même qu'une stéatose avec fibrose sans signes d'activité inflammatoire.

Les critères histologiques de réponse thérapeutique dans la NASH restent débattus. La fibrose est le facteur pronostique principal mais sa régression est lente. De ce fait, elle peut ne pas être observée à la fin d'un essai thérapeutique qui dure habituellement de 12 à 18 mois. La régression ou la résolution de la NASH sans aggravation de fibrose pourrait être le meilleur signe de réponse thérapeutique puisque la NASH est considérée comme déclencheur principal de la fibrose. La stéatohépatite peut donc être utilisée comme substitut de la fibrose pour évaluer le pronostic à court terme [1, 3].

La biopsie hépatique souffre de plusieurs limitations qui sont son caractère invasif, sa faible acceptation par le patient et la variabilité liée à l'échantillonnage de petite taille et à l'interprétation des résultats histologiques semi-quantitatifs. Il y a donc une nécessité claire à disposer de biomarqueurs non invasifs d'hépatopathie stéatosique non alcoolique. Dans ce but, des méthodes quantitatives sont développées en échographie et en imagerie par résonance magnétique (IRM). Ces deux méthodes d'imagerie sont complémentaires et visent à quanti-

Pour citer cet article : Van Beers BE, Garteiser P, Doblás S, Pagé G, Vilgrain V. Imagerie quantitative du foie dans l'hépatopathie stéatosique non alcoolique. *Hépatogastro et Oncologie Digestive* 2019 ; 26 : 996-1000. doi : 10.1684/hpg.2019.1823

fier la stéatose, l'activité inflammatoire et la fibrose hépatiques. Dans cet article, nous résumons les développements dans ce domaine.

L'échographie

Stéatose

L'échographie (figure 1) est une méthode classique pour détecter la stéatose hépatique. Le foie apparaît hyperéchogène en raison de la diffraction augmentée des

ondes acoustiques par les hépatocytes chargés en graisse. Cependant, l'échographie ne permet qu'une évaluation semi-quantitative du degré de stéatose. Récemment, des méthodes quantitatives de détermination de stéatose hépatique ont été développées, dont la mesure de l'atténuation du faisceau ultrasonore en élastographie transitoire (« *Controlled Attenuation Parameter* » (CAP)) ou à l'échographie, la mesure du rapport d'échogénicité hépato-rénale et la mesure de la vitesse du son [4]. La performance diagnostique de ces méthodes pour quantifier la stéatose est actuellement en cours d'évaluation.

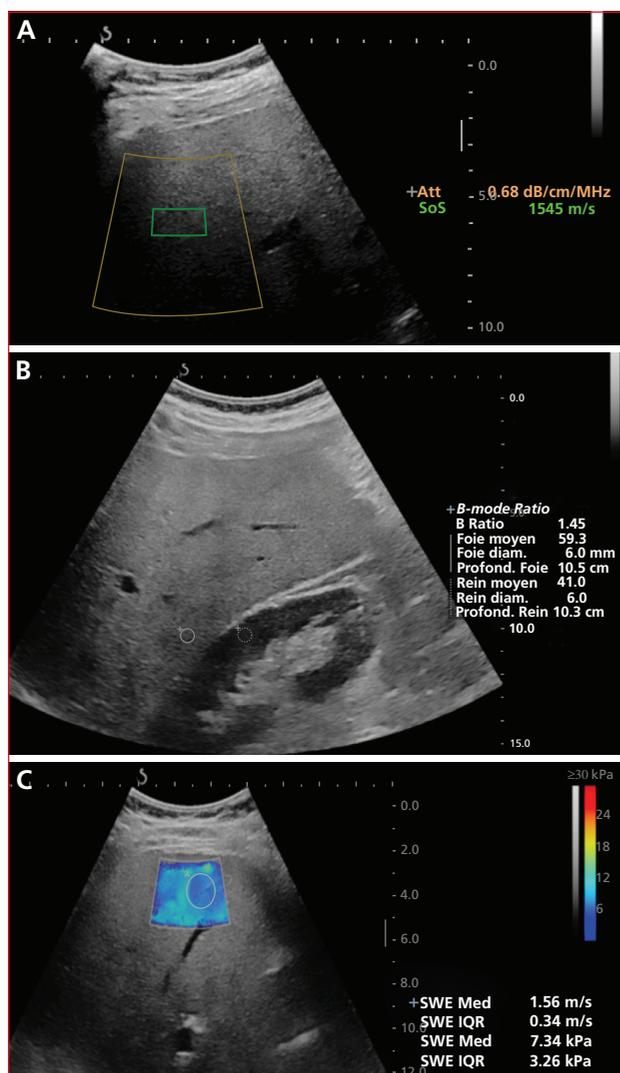


Figure 1 • Patient ayant une NASH (*non alcoholic steatohepatitis*) sans fibrose avancée à l'histologie. La carte paramétrique d'atténuation de l'onde échographique et de vitesse du son montre une augmentation de l'atténuation (0,68 dB/cm/MHz) et une diminution de la vitesse du son (1545 m/s), traduisant une stéatose hépatique (A). Cette stéatose est confirmée par l'augmentation du rapport d'échogénicité hépato-rénale (1,45) (B). L'élastographie de cisaillement montre une augmentation de l'élasticité (module de Young de 7,3 kPa), indiquant une NASH avec $F < 3$ (C).

Fibrose

Le stade de fibrose hépatique peut être déterminé en élastographie par échographie. L'élastographie transitoire (Fibroscan[®], Echosens, Paris, France) est une méthode d'élastographie dynamique de première génération, nécessitant un appareil dédié à l'étude de l'élasticité hépatique et ne fournissant pas d'image échographique. La détermination de l'élasticité (dureté) du foie est faite par l'étude de la vitesse de propagation d'une onde de cisaillement dans le tissu. En raison de l'atténuation rapide de cette onde, la profondeur maximale examinée est limitée à 6-7 cm sous la peau.

L'élastographie transitoire est la méthode d'élastographie qui a été la plus évaluée. Elle a une bonne performance pour le diagnostic de fibrose septale (F3) et de cirrhose (F4) dans l'hépatopathie stéatosique non alcoolique. Les aires sous les courbes ROC qui définissent la performance diagnostique, sont respectivement de 0,87 et 0,92 pour $F \geq 3$ et $F = 4$ dans des méta-analyses [5].

L'élastographie transitoire a un taux d'échec de 10 % à 25 %. La méthode est limitée par l'absence de repérage échographique et la faible pénétration hépatique. Ceci restreint la faisabilité chez les patients obèses, même si l'utilisation d'une sonde XL peut améliorer les résultats.

L'élastographie par cisaillement est une méthode d'élastographie de deuxième génération, qui est combinée avec une image échographique. Les ondes de cisaillement permettant de mesurer l'élasticité sont générées par la focalisation d'ondes de compression ultrasonores à l'intérieur du foie. L'élastographie par cisaillement permet une étude de l'élasticité guidée par l'imagerie échographique et autorise, en particulier dans sa variante bidimensionnelle (Aixplorer[®], Supersonic Imagine, Aix-en-Provence), une étude de zones plus étendues du foie que l'élastographie transitoire.

La faisabilité de l'élastographie de cisaillement est supérieure à celle de l'élastographie transitoire chez le patient non obèse. De plus, l'élastographie par cisaillement permet d'améliorer la classification de la fibrose dans l'hépatopathie stéatosique non alcoolique [6]. Une limite est que l'élastographie par cisaillement est pour l'instant moins bien validée que l'élastographie transitoire.

Activité inflammatoire

L'élastographie par échographie n'a actuellement pas montré sa capacité à permettre le diagnostic de stéatohépatite non alcoolique à un stade inflammatoire précoce, sans fibrose. En effet, plusieurs études ont montré une absence de corrélation entre les paramètres d'élastographie et l'inflammation ou la ballonnisation [7].

L'imagerie par résonance magnétique

Stéatose

L'IRM (figure 2) est l'examen de référence pour quantifier la stéatose hépatique [8]. La détermination de la quantité de triglycérides hépatiques (PDFF : *Proton Density Fat Fraction*) sur une séquence d'IRM en écho de gradient multi-échos est une méthode précise, valide et rapide pour quantifier la stéatose [9]. Il a été montré que l'IRM-PDFF avait une performance diagnostique supérieure à l'échographie CAP pour déterminer le grade de stéatose dans l'hépatopathie stéatosique non-alcoolique [10, 11].

Fibrose

Au début des années 2000, l'élastographie par résonance magnétique (ERM) a été introduite en clinique pour déterminer la sévérité de la fibrose hépatique [12]. En ERM, les tissus sont stimulés de manière prolongée par des ondes périodiques longitudinales de fréquence déterminée. Ces ondes ont une bonne pénétration hépatique, permettant d'examiner l'ensemble du foie. Les ondes de cisaillement utilisées pour calculer les propriétés mécaniques sont obtenues par conversion de mode aux interfaces tissulaires. En ERM tridimensionnelle (3D), l'ensemble du champ de déplacement induit par les ondes peut être évalué pour déterminer les propriétés visco-élastiques du foie.

Nous avons validé l'ERM pour quantifier la fibrose hépatique dans des études chez le petit animal [13, 14] et chez l'homme [12, 15, 16] et avons montré que l'ERM 3D avait une faisabilité, une précision et une performance diagnostiques supérieures aux méthodes d'élastographie par échographie pour évaluer la fibrose hépatique [16]. La supériorité de l'IRM par rapport à l'échographie a été confirmée dans deux études chez des patients ayant une hépatopathie stéatosique non alcoolique [10, 11].

De nombreuses méthodes d'IRM sont proposées comme alternatives à l'ERM pour quantifier la fibrose hépatique, sans nécessité de recourir à l'utilisation de transducteurs d'ondes mécaniques. Ces méthodes comprennent notamment l'IRM de diffusion et les mesures des temps de relaxation T1 sans ou avec agents de contraste hépatobiliaires [17, 18]. Jusqu'à présent ces méthodes n'ont pas montré une performance diagnostique supérieure à celle

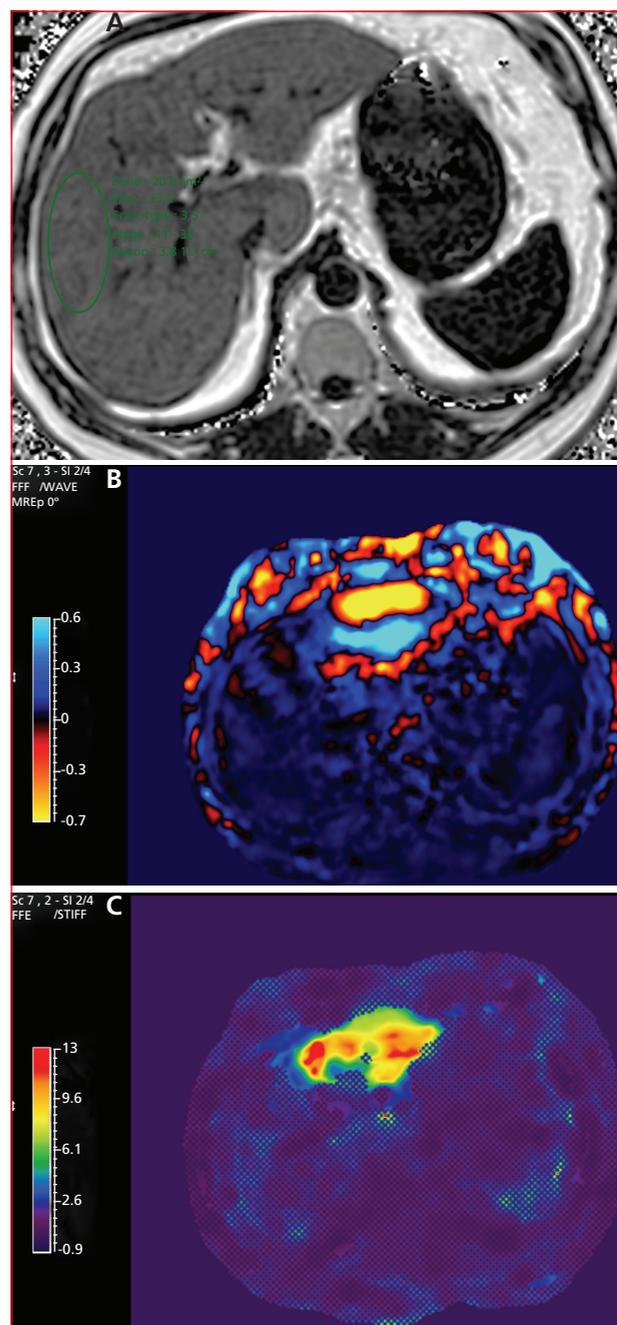


Figure 2 • Patient ayant une cirrhose sur NASH (S2, A3, F4 à l'histologie). La carte paramétrique de PDFF (*Proton Density Fat Fraction*) en imagerie par résonance magnétique (IRM) montre une augmentation de la fraction de graisse à 23 %, compatible avec une stéatose S2 (A). Les cartes de propagation d'ondes (B) et d'élasticité (C) en élastographie par résonance magnétique (ERM) montrent une élasticité augmentée dans le lobe hépatique gauche (module de cisaillement de 10 kPa) correspondant à une cirrhose (F4).

de l'ERM pour l'évaluation de la sévérité de la fibrose [6]. Il faudra déterminer à l'avenir si la combinaison de paramètres d'IRM permettra d'améliorer le diagnostic d'hépatopathie stéatosique non-alcoolique.

Activité inflammatoire

L'élasticité d'un organe a une composante structurelle liée à la fibrose et une composante dynamique liée à la pression liquide capillaire et interstitielle [19]. En plus de la fibrose, de nombreuses conditions peuvent donc augmenter l'élasticité hépatique, y compris l'hypertension portale, les maladies veino-occlusives, la congestion cardiaque et l'inflammation [20].

Dans une étude chez le rat, nous avons montré dans la NASH une augmentation précoce de l'élasticité hépatique à un stade préfibrotique, cette augmentation étant corrélée à l'inflammation et à la contraction des cellules étoilées [21]. Cette observation a ensuite été confirmée chez l'homme [22]. Cependant, l'augmentation de l'élasticité due à l'activité inflammatoire dans la NASH est faible. Elle est donc difficilement détectée par les mesures d'élastographie. Ainsi, il a été rapporté que l'aire sous les courbes ROC de l'ERM pour le diagnostic de NASH n'était que de 0,7 [10].

Des études récentes ont suggéré que des paramètres ERM liés à la viscosité et à la dimension fractale permettaient de détecter l'inflammation et la NASH avec une meilleure performance diagnostique que l'élasticité [23, 24]. Ces études préliminaires ouvrent des perspectives pour un diagnostic plus précoce de la NASH, à un stade préfibrotique.

Algorithme d'imagerie dans l'hépatopathie stéatosique non alcoolique

Les recommandations communes des sociétés européennes d'hépatologie, de diabétologie et d'obésité sont de rechercher une stéatose hépatique par échographie chez tous les patients obèses. Chez les patients à risque, c'est-à-dire les patients de plus de 50 ans, ayant un diabète de type 2 ou un syndrome métabolique, il est recommandé de faire une recherche de NASH avec fibrose [25]. Pour des raisons de coût et de disponibilité, cette recherche débute par une élastographie en échographie. Actuellement, il s'agit souvent d'une élastographie ultrasonore transitoire de première génération [26]. En fonction de son déploiement clinique, l'élastographie de cisaillement de deuxième génération couplée à l'échographie pourra être plus fréquemment utilisée à l'avenir.

En cas d'échec de l'élastographie par échographie, particulièrement chez les patients obèses, il est recommandé de réaliser une ERM [26]. Chez les patients ayant une élasticité correspondant à une fibrose septale F3 ou une cirrhose F4, une biopsie hépatique doit être envisagée. Les patients avec cirrhose seront surveillés par échographie à la recherche de carcinome hépatocellulaire.

L'élastographie commence à être utilisée dans l'évaluation des nouveaux essais thérapeutiques de la NASH.

En raison de son meilleur taux de réussite, de sa meilleure reproductibilité et performance diagnostique pour la quantification de la stéatose et de la fibrose, l'ERM pourrait être préférée à l'élastographie ultrasonore dans cette indication [27, 28]. La biopsie hépatique avant et après traitement reste cependant indispensable dans les études de phases II et III.

Conclusions et perspectives

Les méthodes paramétriques en échographie et en IRM permettent une quantification de plus en plus précise de la stéatose et de la fibrose hépatiques. Ces méthodes sont en cours d'évaluation et de standardisation dans l'hépatopathie stéatosique. Par ailleurs, de nouveaux développements des méthodes quantitatives apparaissent. En échographie, des méthodes innovantes sont développées pour quantifier la stéatose et évaluer la viscosité du foie. En ERM, les mesures visco-élastiques et les mesures de coefficient de dispersion multifréquentielle ouvrent des perspectives pour la détection précoce de la NASH et le suivi plus précis sous traitement. De plus, des méthodes alternatives ou complémentaires à l'ERM sont également développées. Il s'agit notamment de mesures de temps de relaxation T1 indépendants de la graisse par des méthodes dites de « *fingerprinting* » et des analyses de radiomique.

Nous participons actuellement à une recherche hospitalo-universitaire en santé (RHU) multicentrique « Quid-Nash » visant à obtenir une biopsie hépatique virtuelle chez les patients diabétiques ayant une stéatose hépatique et une augmentation des concentrations sériques des enzymes hépatiques. Nous évaluons les nouveaux biomarqueurs en échographie et en IRM dans des cohortes de patients et dans des modèles de NASH chez la souris. Ces biomarqueurs d'imagerie seront intégrés avec des biomarqueurs sanguins pour améliorer l'évaluation de l'hépatopathie stéatosique non-alcoolique et faciliter le développement de nouveaux traitements de la NASH.

Points clés

- L'imagerie paramétrique du foie en échographie, et de manière plus précise et exacte en IRM, permet une quantification de la stéatose et de l'élasticité du foie traduisant le stade de fibrose.
- Ces mesures d'imagerie quantitative permettent de diagnostiquer la NASH (*Non Alcoholic SteatoHepatitis*) avec fibrose avancée.
- Pour des raisons de coût efficacité, le diagnostic de NASH avec fibrose avancée en imagerie repose sur l'examen échographique en première intention.
- L'imagerie/élastographie par résonance magnétique (IRM/ERM) est un examen de deuxième ligne qui pourrait s'avérer particulièrement utile dans l'évaluation de nouveaux traitements de la NASH.

- Les mesures de paramètres quantitatifs additionnels, en particulier les mesures des propriétés visco-élastiques, ouvrent des perspectives pour le diagnostic de l'activité inflammatoire à des stades précoces de NASH.
- Des études supplémentaires de validation multicentrique et de standardisation des méthodes quantitatives en échographie et en IRM pour l'évaluation de la NASH sont nécessaires.

Remerciements :

les travaux présentés ont été réalisés grâce au soutien du RHU Quid-Nash et de l'infrastructure France Life Imaging (programme ANR-11-INBS-0006).

Liens d'intérêts :

les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article.

Références

Les références importantes apparaissent en gras.

- 1 • Bedossa P, Patel K. Biopsy and Noninvasive Methods to Assess Progression of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 2016 ; 150(8) : 1811-22.
- 2 • Bedossa P ; FLIP Pathology Consortium. Utility and appropriateness of the fatty liver inhibition of progression (FLIP) algorithm and steatosis, activity, and fibrosis (SAF) score in the evaluation of biopsies of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2014 ; 60 (2) : 565-75.
- 3 • Brunt EM, Kleiner DE, Wilson LA, et al. Improvements in Histologic Features and Diagnosis Associated With Improvement in Fibrosis in Nonalcoholic Steatohepatitis : Results From the Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network Treatment Trials. *Hepatology* 2019 ; 70(2) : 522-31.
- 4 • Dioguardi Burgio M, Imbault M, Ronot M, et al. Ultrasonic Adaptive Sound Speed Estimation for the Diagnosis and Quantification of Hepatic Steatosis : A Pilot Study. *Ultraschall Med.* 2018 Nov 5. doi : 10.1055/a-0660-9465.[Epub ahead of print].
- 5 • Kwok R, Tse YK, Wong GL, et al. Systematic review with meta-analysis : non-invasive assessment of non-alcoholic fatty liver disease—the role of transient elastography and plasma cyokeratin-18 fragments. *Aliment Pharmacol Ther* 2014 ; 39(3) : 254-69.
- 6 • Van Beers BE, Garteiser P, Leporq B, Rautou PE, Valla D. Quantitative Imaging in Diffuse Liver Diseases. *Semin Liver Dis* 2017 ; 37(3) : 243-58.
- 7 • Defieux T, Gennisson JL, Bousquet L, et al. Investigating liver stiffness and viscosity for fibrosis, steatosis and activity staging using shear wave elastography. *J Hepatol* 2015 ; 62(2) : 317-24.
- 8 • Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease : Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018 ; 67(1) : 328-57.
- 9 • Bannas P, Kramer H, Hernando D, et al. Quantitative magnetic resonance imaging of hepatic steatosis : Validation in ex vivo human livers. *Hepatology* 2015 ; 62(5) : 1444-55.
- 10 • Imajo K, Kessoku T, Honda Y, et al. Magnetic Resonance Imaging More Accurately Classifies Steatosis and Fibrosis in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease Than Transient Elastography. *Gastroenterology* 2016 ; 150(3) : 626-37.
- 11 • Park CC, Nguyen P, Hernandez C, et al. Magnetic Resonance Elastography vs Transient Elastography in Detection of Fibrosis and Noninvasive Measurement of Steatosis in Patients With Biopsy-Proven Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 2017 ; 152(3) : 598-607.
- 12 • Huwart L, Peeters F, Sinkus R, et al. Liver fibrosis : non-invasive assessment with MR elastography. *NMR Biomed* 2006 ; 19(2) : 173-9.
- 13 • Salameh N, Peeters F, Sinkus R, et al. Hepatic viscoelastic parameters measured with MR elastography : correlations with quantitative analysis of liver fibrosis in the rat. *J Magn Reson Imaging* 2007 ; 26(4) : 956-62.
- 14 • Ronot M, Lambert SA, Wagner M, et al. Viscoelastic parameters for quantifying liver fibrosis : three-dimensional multifrequency MR elastography study on thin liver rat slices. *PLoS One* 2014 ; 9(4) : e94679.
- 15 • Huwart L, Sempoux C, Salameh N, et al. Liver fibrosis : noninvasive assessment with MR elastography versus aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index. *Radiology* 2007 ; 245(2) : 458-66.
- 16 • Huwart L, Sempoux C, Vicaut E, et al. Magnetic resonance elastography for the noninvasive staging of liver fibrosis. *Gastroenterology* 2008 ; 135(1) : 32-40.
- 17 • Banerjee R, Pavlides M, Tunnicliffe EM, et al. Multiparametric magnetic resonance for the non-invasive diagnosis of liver disease. *J Hepatol* 2014 ; 60(1) : 69-77.
- 18 • Leporq B, Daire JL, Pastor CM, et al. Quantification of hepatic perfusion and hepatocyte function with dynamic gadoxetic acid-enhanced MRI in patients with chronic liver disease. *Clin Sci (Lond)* 2018 ; 132(7) : 813-24.
- 19 • Gennisson JL, Grenier N, Combe C, Tanter M. Supersonic shear wave elastography of in vivo pig kidney : influence of blood pressure, urinary pressure and tissue anisotropy. *Ultrasound Med Biol* 2012 ; 38(9) : 1559-67.
- 20 • Plecha F, Mandorfer M, Peccerella T, et al. Pharmacological decrease of liver stiffness is pressure-related and predicts long-term clinical outcome. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2018 ; 315(4) : G484-94.
- 21 • Salameh N, Larrat B, Abarca-Quinones J, et al. Early detection of steatohepatitis in fatty rat liver by using MR elastography. *Radiology* 2009 ; 253 (1) : 90-7.
- 22 • Chen J, Talwalkar JA, Yin M, Glaser KJ, Sanderson SO, Ehman RL. Early detection of nonalcoholic steatohepatitis in patients with nonalcoholic fatty liver disease by using MR elastography. *Radiology* 2011 ; 259(3) : 749-56.
- 23 • Van Beers BE, Daire JL, Garteiser P. New imaging techniques for liver diseases. *J Hepatol* 2015 ; 62(3) : 690-700.
- 24 • Allen AM, Shah VH, Thorneau TM, et al. The Role of Three-Dimensional Magnetic Resonance Elastography in the Diagnosis of Nonalcoholic Steatohepatitis in Obese Patients Undergoing Bariatric Surgery. *Hepatology* 2018 Dec 24. doi : 10.1002/hep.30483.[Epub ahead of print].
- 25 • European Association for the Study of the Liver (EASL) ; European Association for the Study of Diabetes (EASD) ; European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016 ; 64 (6) : 1388-402.
- 26 • Castera L, Friedrich-Rust M, Loomba R. Noninvasive Assessment of Liver Disease in Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Gastroenterology* 2019 ; 156(5) : 1264-81.
- 27 • Jayakumar S, Middleton MS, Lawitz EJ, et al. Longitudinal correlations between MRE, MRI-PDFF, and liver histology in patients with non-alcoholic steatohepatitis : Analysis of data from a phase II trial of selonsertib. *J Hepatol* 2019 ; 70(1) : 133-41.
- 28 • Siddiqui MS, Harrison SA, Abdelmalek MF, et al. Case definitions for inclusion and analysis of endpoints in clinical trials for nonalcoholic steatohepatitis through the lens of regulatory science. *Hepatology* 2018 ; 67 (5) : 2001-12.